

**Eine Form familiär auftretenden Schwachsinns
mit begleitenden Fehlbildungen – klinische
und genetische Untersuchungen zur Abgrenzung
eines Krankheitsbildes**

Johann Hacker

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551927_0074

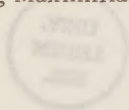
Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Heinz Spiess

Eine Form familiär auftretenden Schwachsinns
mit begleitenden Fehlbildungen - klinische
und genetische Untersuchungen zur Abgrenzung
eines Krankheitsbildes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Johann Hacker

aus

München

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. J. -D. Murken

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. H. Spiess

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 06. 1979



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Inhaltsverzeichnis

Seite

1	1.	Einleitung
	2.	Kasuistik
3	2.1	Stammbaum
4	2.2	Vorgehen
6	2.3	Die Patienten
	2.3.1	Gabriele T. (IV 7)
15	2.3.2	Sieglinde T. (IV 9)
20	2.3.3	Helmut T. (IV 8)
23	2.3.4	Brigitte M. (IV 2)
28	2.4	Spezielle genetische Untersuchungen
	2.4.1	Chromosomenanalyse
33	2.4.2	Dermatoglyphen
39	3.	Diskussion
	3.1	Zusammenfassende Betrachtung der Patienten
44	3.2	Betrachtung zur Ätiologie
54	4.	Zusammenfassung

Einleitung

Angeborenen Krankheiten, Mißbildungen und Defekten stand die Medizin sehr lange relativ hilflos gegenüber. Dies führte zu einer gewissen resignativen Haltung im Umgang mit ererbten Krankheiten. Erst die moderne Medizin konnte - wenn auch nur bei wenigen solcher Erscheinungen - wenigstens symptomatisch eingreifen.

Es sollte noch lange dauern, bis man heute Mittel und Wege gefunden hat, die uns einen Schritt weiter brachten in Richtung einer kausalen Therapie. Diese ist jedoch auch heute noch in den seltensten Fällen möglich, so daß gegenwärtig auch nur Präventivmaßnahmen zum Erfolg führen.

Das Mittel der Wahl hierzu ist zwangsläufig genetische Familienberatung und vor allen Dingen die pränatale Diagnostik in Verein mit den heute gegebenen gesetzlichen Möglichkeiten einer Schwangerschaftsunterbrechung bei gegebener Indikation.

Pränatale Diagnostik aber ist vom Vorhandensein eines faßbaren Substrates, sei es auf biochemischer oder morphologisch-chromosomaler Basis, abhängig. Solide genetische Beratung basiert auf einer präzisen Diagnose!

Das Bestreben muß es daher sein, Ätiologie und Pathogenese möglichst aller hereditären Erkrankungen - soweit sie schwerwiegende Folgen haben - aufzuklären, um dadurch eben jenes faßbare Substrat zu gewinnen. Dieses Wissen ist auch aus der eventuellen therapeutischen Sicht nützlich, man denke etwa an die Konsequenzen, die die Aufklärung der Natur der Phenylketonurie mit sich brachte.

Aber leider gelingt auch heute nur beim geringeren Teil genetischer Mißbildungs-Retardierungssyndrome eine befriedigende ätiologische Abklärung.

Hier ist man gezwungen eine phänomenologische Betrachtungsweise anzuwenden, um eine gewisse Ordnung in die Klassifikation der einzelnen Syndrome und Erscheinungen zu bringen. Dies geschieht nicht als Selbstzweck, sondern um bei ähnlichen Erscheinungsformen später gezielter Ursachenforschung betreiben zu können.

In diesem Rahmen soll vorliegende Kasuistik eines ätiologisch unaufgeklärten Falles familiär auftretender Mißbildungserscheinungen mit schwerer Idiotie ein kleiner Beitrag sein.

Kasuistik

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine kasuistische Betrachtung einer großen Familie mit fünf sehr stark retardierten Kindern. Eines davon (IV 3) wurde frühzeitig an nicht eruierbare Stelle zur Adoption weggegeben; leider sind von diesem Kind keinerlei gesicherte Daten verfügbar.

Die anderen Patienten leben bis heute bei ihren Eltern auf dem Land, wo sie geordnete und liebevolle Verhältnisse vorfinden.

Zumindest drei der Kinder (IV 7, 8, 9) zeigen eine so große Ähnlichkeit der Erscheinungsbilder, daß das Vorliegen einer gemeinsamen Erkrankung anzunehmen ist.

Wie der Stammbaum zeigt, stammen diese drei Kinder aus zwei Ehen, bei denen die Ehemänner Brüder, die Ehefrauen Schwestern sind. Außer den drei erkrankten Kindern lebt noch eine - zumindest phänotypisch - gesunde Tochter (IV 6). Diese war es auch, die die Münchner genetische Beratungsstelle der Poliklinik aufsuchte, um ihre eventuelle genetische Belastung abklären zu lassen.

Unser Vorgehen war folgendes:

Nach Kontaktaufnahme und erster Untersuchung der Familie bestellten wir eine Patientin in die Kinderpoliklinik ein, um weitergehende Untersuchungen anstellen zu können. Biochemisch wollten wir evtl. in Frage kommende Stoffwechselerkrankungen ausschließen bzw. finden. Ferner wurden Röntgenaufnahmen und andere apparative Untersuchungen wie EEG usw. gemacht.

Als die Ergebnisse feststanden, suchten wir die Familie wieder auf,

um anthropometrische Erfassung, Papillarleistenuntersuchung und die Blutgewinnung für die Chromosomenanalyse durchführen zu können.

Aufgrund der gewonnenen Daten haben wir die Überzeugung gewonnen, daß es sich bei der Erkrankung von drei der Patienten um ein gemeinsames hereditäres Leiden handelt, daß durch die Verknüpfung von hochgradiger Oligophrenie, leichter Tetraspastik, Hand- und Fußmißbildungen, Kyphoskoliosen und Gebißdysplasien charakterisiert ist. Welche dieser Mißbildungen primär, welche sekundär aufgetreten ist, kann ebenso wie die Ätiologie dieser Erkrankung noch nicht angegeben werden. Der Schritt vom "formal genesis syndrome" hin zum "causal genesis syndrome" ist nicht vollziehbar.

Die Patienten:

Gabriele T. (IV 7)

Die Patientin wurde am 15. 11. 59 als zweites Kind gesunder Eltern geboren (Vater und Mutter zur Zeit der Geburt 35 Jahre alt). Die ältere Schwester ist gesund. In der Familie sind in früheren Generationen keinerlei Erkrankungen bekannt. Die Großväter starben hochbetagt an Neoplasmen; die Großmutter mütterlichseits erlitt mehrere Aborte.

Die Schwangerschaft verlief ohne Komplikationen. Es kam 14 Tage vor dem errechneten Termin zur leichten, schnellen Geburt, die zu Hause von der Hebamme ausgeführt wurde. Das Geburtsgewicht war mit 4500 g relativ hoch. Sonst fielen keine Besonderheiten auf.

Das Kind war von Anfang an nie sehr lebhaft und fing bald an zu kümmern. Es wurde bis ins Alter von 6 Monaten gestillt und mußte häufig angelegt werden, da es sehr schlecht trank. Durch das Ausbleiben statischer und motorischer Entwicklung wurde das Leiden mit einem halben Jahr erstmals erkannt. So hob das Kind kaum das Köpfchen, fixierte nicht die Umgebung, zeigte keine Reaktion auf Zuwendung.

Mit 9 Monaten lernte das Kind frei zu sitzen, mit 3 - 4 Jahren zu laufen. Sauberkeit und Sprechen sind bis heute nicht ausgebildet.

Speiseunverträglichkeit, Durchfälle, Erbrechen waren nie in auffallendem Maße vorhanden. Nur nach einem Klinikaufenthalt in Regensburg, wo ein "Cerebralschaden" diagnostiziert wurde, kam es im Jahr 1961 zu stärkerer Gewichtsabnahme. Angeblich später Fontanellenschluß.

Besonders auffällig waren nach Angabe der Eltern die Krämpfe, die im Alter von 2 - 8 Jahren auftraten, und als Anfälle bis zu zwei Stunden dauerten. Oft traten auch Blickkrämpfe nach oben auf, wobei Pupille und Iris nicht mehr sichtbar waren.

Außer Masern, Keuchhusten und "Milchschorf" konnten die Eltern keine Kinderkrankheiten angeben.

Die Menarche fand mit 15,5 Jahren statt, die Blutungen blieben aber nach zwei Zyklen bis heute aus.

Im Jahre 1962 wurde die Patientin, zusammen mit ihren ebenfalls erkrankten Verwandten, in der Heckscher Nervenklinik, München erstmals untersucht und wie auszugsweise folgt beurteilt:

Zitat aus dem damaligen Untersuchungsbefund:

"Körperlicher Befund: Blond, gepflegt, sitzt frei, aber geht nicht. Rutscht beim Sitzen in sich zusammen, reagiert wenig, hört gut, ist zu klein und zu zart für ihr Alter, keine Spastik, Reflexe seitengleich, lebhaft, nicht pathologisch.

Größe der Dreijährigen 85 cm, Gewicht 10,5 kg.

Herz o. B., Lunge bronchitische RG (war erkältet), Leber nicht vergrößert, Milz nicht palpabel.

Psychischer Befund: In der geistigen Entwicklung noch weit zurückgebliebenes Kind, reagiert noch wenig auf Anrede. Kein freies Laufen, folgt nicht mit dem Blick."

Die Untersuchung der Patientin im Alter von 16 Jahren ergab folgendes Bild:

Neben einem hochgradigen Schwachsinn bestehen sehr starke Behinderungen körperlicher Art. Nach Angabe der Eltern muß

sie wie ein einjähriges Kind behandelt werden. Sprache und Sauberkeit sind noch nicht einmal ansatzweise vorhanden. Die Patientin scheint jedoch vertraute Personen zu erkennen und diesbezüglich Anzeichen von Emotionen zu zeigen.

Auffällig ist das gehäufte Vorkommen selbstaggressiver Akte: Die Patientin schlägt sich häufig mit der Faust ins Gesicht, so daß sie schon einen Zahn verlor. Ebenso hämmert sie oft beim Sitzen mit dem Kopf gegen die Wand.

Bei der Untersuchung der 158 cm großen und 45 kg schweren Patientin fallen zunächst die dünnen Extremitäten mit hypoplastischer Muskulatur (Trainingsmangel?) bei plumpem Rumpf auf. Es besteht eine Rechtsskoliose der BWS mit Schulterhochstand und Rippenbuckel.

Außer einigen Naevi ist das Integument bezüglich Pigmentierung und Konsistenz normal. Keine Anämiezeichen.

Die Patientin ist mobil, es besteht jedoch ein stark spastischer Gang. Aus der Bodenlage kann sie alleine nicht mehr aufstehen. Die Schädelform ist brachycephal, am Ort der Stirnfontanelle weiche Eindellung. Die brünetten Haare sind ohne Auffälligkeiten in der Konsistenz. Kopfumfang 52 cm.

Die nicht hohe Stirn mit normalem Haaransatz zeigt keine besonderen Auffälligkeiten, ebenso die Ohren, die gut modellierte Muscheln zeigen und gerade Achsen haben. Die Ohrposition ist normal.

Sehvermögen und Gehör vorhanden. Augenfarbe blau, kein Spontan-nystagmus. Augenabstand und Lidachse normal, Augenbrauen, Lidfalten und Nase unauffällig.

Das Philtrum ist kurz und breit, die Oberlippe leicht invertiert. Kein gotischer Gaumen; das Gebiß ist stark kariös, die Zähne sind unregelmäßig. Es besteht eine starke alveoläre Prognathie und eine leichte Unterkieferretrognathie.

Lunge, Herz, Leber, Milz ohne Auffälligkeiten. Leiste links ein bohnengroßer Lymphknoten. Mammae gut entwickelt. Genitale und Schambehaarung o. B.

Alle vier Extremitäten zeigen mittelgradige Spastik. Kurzer fünfter Finger, ulnare Deviation des zweiten Fingers. Ferner besteht eine Brachyphalangie 5 im Mesoglied. Die Füße zeigen eine Sandalenlücke. Knick-Senkfüße.

Die Schädelmaße sind:

GOP 171 mm, max. Schädelbreite 147 mm, Gesichtshöhe 113 mm, obere Gesichtshöhe 76 mm, Nase 51 mm lang, 36 mm breit, Schädelhöhe 119 mm, Stirnbreite 117 mm, Jochbreite 126 mm, Unterkieferbreite 97 mm.

Interessant erscheint das Überwiegen des Beugetonus der Extremitäten: im Liegen werden die Beine vor dem Bauch zusammengeschlagen, im Stehen immer die Arme vor der Brust gebeugt gehalten.

Fußkloni und Bauchhautreflex nicht auslösbar. Patellarreflex seitengleich positiv überschüssend, Babinskizeichen angedeutet.

Der Urin ist makroskopisch unauffällig, von normalem Geruch; Fölling'sche Probe negativ.

Vom 20. - 22. Januar 1976 war Gabriele T. in der Kinderpoliklinik München, um nähere Untersuchungen durchführen zu können.

Dabei konnten folgende Befunde erhoben werden:

Blutbild:

HB. 15,1, Erys 4,55 Mio, Leukozyten 5300, Neutrophile 59,
Stabkernige 4, Monozyten 6, Lymphozyten 31.

BKS in der ersten Stunde 12.

Keine morphologische Veränderung an den Blutzellen.

Urinstatus:

pH 5, Alb. Ket. UBG in der Norm, einige Urate, Bakt. (+).

Harnsäurespiegel: 4,17 mg/%

SGOT 13 mU

SGPT 15 mU

Mukopolysaccharide im Urin 0,02 mg/ml (in der Norm).

Normales Aminosäuren-Chromatogramm des Urins.

Die ophtalmologische Untersuchung ergab ein normales Bild:

Papille scharf begrenzt, vital, im Niveau, guter Makulawall-
Reflex, Peripherie o. B.

EEG:

Bei offenen Augen unregelmässiges Gemisch aus 8-9/sec bei
10-20 mV und 4-5/sec bis 20 mV. Einzelne 3-4/sec bis zu 50 mV.

Mangelhafte zeitliche und örtliche Gliederung.

Abnormes EEG mit mässigen AV ohne Seitendifferenzen. Keine Herd-
zeichen.

Echo-EEG:

Keine Mittelverlagerung. Wahrscheinlich normaler 3. Ventrikel.

Seitenventrikel nicht beurteilbar.

Röntgen:

Zitat des Röntgenbefundes:

" Schädel in zwei Ebenen: Das Os Parietale wölbt sich kranial vermehrt aus. Es ist dabei aber die supraselläre Schädelhöhe altersgemäß, ebenso wie die größte Schädellänge von 18 cm. Darüber hinaus fällt die starke Pneumatisation der Siebbeinzellen und der Stirnhöhlen auf. Die der Siebbeinzellen geht über das physiologische Maß hinaus, es kann sich um einen sog. Pneumosinus dilatans der Siebbeinzellen handeln, wie man ihn bei hämathrophischen- oder Prozessen im Bereich der Schädelbasis antrifft. Dies kann auch auf Hypoplasien im Bereich des Stirnhirns hinweisen.
HWS in zwei Ebenen: Allseits altersgerecht, regelrechte Konturen und Strukturen.
Hand: Knochenalter laut Atlas 16 Jahr, altersgemäß, keine Abweichung von der Norm.
Thorax: Schlankes Thoraxskelett und tiefstehende Zwerchfellkuppen. Konfiguration des Herzens im Normbereich. Hili und Lungenfelder gefäßtypisch. Insgesamt ein altersentsprechender Herz-Lungenbefund."

Im Serum wurden noch folgende Enzymaktivitäten bestimmt:

N-Acetyl-Alpha-D-Glukosaminidase	0,651 mU/ml Serum
N-Acetyl-Beta -D-Glukosaminidase	20,891 mU/ml Serum
alpha-L-Fucosidase	0,449 mU/ml Serum
alpha-D-Mannosidase	0,394 mU/ml Serum
Arylsulphatase	0,289 mU/ml Serum

Da die Patientin nicht länger in der Klinik einbehalten werden konnte, wurden Fibroblastenkulturen angelegt, die uns Substrat für weitere biochemische Untersuchungen liefern sollten.

Die Ergebnisse:

Arylsulfatase normal, Beta-Galaktosidase normal.

Total Hexosaminidase normal, davon H.A 65 %, was normaler Verteilung entspricht.

Beta-D-Galaktosidase 8,201 mU/ml Protein

Alpha-L-Fucosidase 0,598 mU/ml Protein

Die Arginaseaktivität war normal.

Der Einbau von ³⁵S-Sulfat in die Fibroblasten war normal.

Ferner bestimmten wir bei Gabriele T. aber auch bei ihrer Cousine Sieglinde T. (IV 9) wegen unseres Verdachtes auf das Rett-Syndrom⁽¹¹⁾ (siehe auch Seite 52) Ammoniak und Chlorid im Serum.

Die Ergebnisse:

Ammoniak (Normwerte des Labors: 80 - 120ug %):

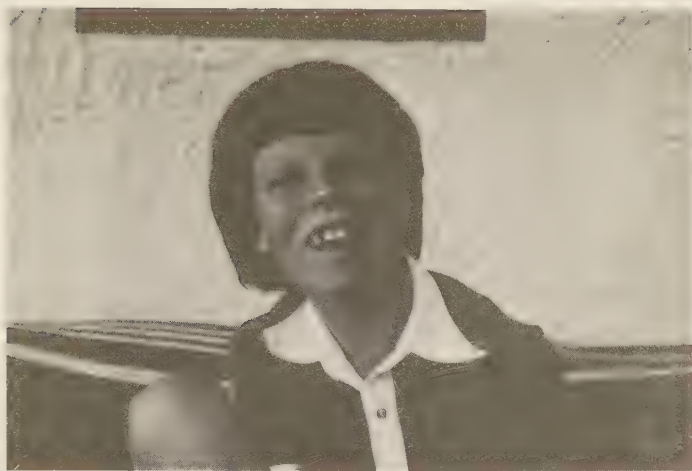
Gabriele T. : 58ug %

Sieglinde T. : 104ug %

Chlorid:

Gabriele T. : 108 mmol

Sieglinde T. : 112 mmol





Sieglinde T. (IV 9)

Die zweite Patientin, Sieglinde T. (IV 9), geb. 31.8.1958 ist die Cousine der Erstgenannten. Ihre Eltern sind ebenfalls gesund und unauffällig. Die Mutter war zur Zeit der Geburt 30, der Vater 33 Jahre alt. Der ältere Bruder des Mädchens zeigt ein ähnliches Krankheitsbild. Gesunde Kinder sind nicht vorhanden.

Die Schwangerschaft verlief normal. Termingerecht kam es zur leichten, schnellen Geburt (Hausgeburt). Die Patientin erschien völlig gesund und unauffällig. Das Geburtsgewicht war 4000 g.

Die Krankheit wurde auch hier durch Kümmeren und Ausbleiben der Entwicklung mit 4 - 6 Monaten erstmalig entdeckt.

Die Patientin machte mit 4 Monaten die ersten Sitzversuche, war aber dabei nicht ausdauernd und lernte erst ein Jahr später frei zu sitzen. Laufen konnte die Patientin erst mit 10 Jahren. Sprechen und Sauberkeit sind bis heute noch nicht entwickelt. Die Menarche trat mit 16 Jahren auf, auch hier sistierten die Menses aber nach zwei Zyklen.

Bald nach der Geburt wurde eine Rachitis erkannt, die aber durch entsprechende Vitamingabe leicht zu beherrschen war. Erkrankungen der Kinderzeit konnten keine angegeben werden.

Krämpfe traten nicht im Ausmaß wie bei ihrer Cousine auf, jedoch zeigte das Mädchen unruhige, schlaflose Epochen, die bis zu zwei Monaten angehalten haben sollen. Dabei kam es auch zu vermehrtem schrillum Schreien. Auch diese Patientin zeigte jene Augenkrämpfe, bei denen "nur das Weiße im Auge zu sehen war", wie sich die Mutter ausdrückte.

Die Untersuchung der damals Vierjährigen in der Heckscher Klinik erbrachte folgendes:

Zitat:

"Körperlicher Befund: sitzt frei aber mit Sitzbuckel, steht und läuft nicht. Strabismus, Hypertelorismus, hochgradige Trichterbrust. Schwache Wadenmuskulatur. Sehr leise Herztöne. Reflexe lebhaft, unauffällig.

Dysplastisches Gesicht. Leber, Milz o. B.

Größe 97 cm, Gewicht 13,5 kg.

Psychischer Befund: Stark in der Entwicklung zurückgebliebenes Kind. Kann nicht laufen, nimmt nur Flaschenahrung zu sich. Reagiert nicht auf Außenreize, äußert sich wie ein Säugling."

Bei der Untersuchung der damals 17-jährigen zeigte sich ein körperlich und geistig noch viel ausgeprägteres Bild als bei ihrer Cousine Gabriele T. Die Patientin ist jedoch größer (170 cm) und mit ca. 50 kg etwas schwerer als ihre Cousine, der sie in Körpergestalt und Gesamteindruck sehr stark ähnelt. Geistig scheint sie fast noch einen stärkeren Grad von Idiotie aufzuweisen.

Zusätzlich zeigt die Patientin schnarchelnde und gurgelnde Geräusche beim Atmen, was wohl durch ihre Makroglossie bedingt sein dürfte. Ferner soll die Patientin keine fetthaltigen Speisen vertragen, die sie sofort erbricht.

Die körperliche Untersuchung erbrachte folgende Befunde, soweit sie sich von denen ihrer Cousine unterscheiden:

Statt der hühnerbrustartigen Vorwölbung zeigt die Patientin eine hochgradige Trichterbrust in Kombination mit den übrigen Skelett-

anomalien ihrer Base. Ihre Mammae sind etwas kleiner und wirken infantiler. Sie weist einen Turricephalus auf. Die Stirn ist niedrig mit tiefem Haaransatz. Ohrenposition und -achse sind normal, die Muscheln gut modelliert; Antitragus prominent, besonders links.

Der Augenabstand ist mit 33 mm normal, die Augenachse gerade, ebenso wie die Lidachse. Die breite Nase mit breiter Wurzel weist einen kleinen Höcker auf.

Das Philtrum ist sehr kurz, aber nicht so breit wie bei Gabriele T. Die sehr große Unterlippe ist exvertiert. Die Zähne zeigen ähnliche Anomalien wie bei Gabriele T.; es besteht eine Unterkieferprogenie und -prognathie. Die Zunge ist sehr groß und findet fast keinen Platz im Mund.

Die Schädelmaße: Eurion-Eurion 154 mm, Glabella-Epistokranium 177 mm, Stirnbreite 111 mm, Jochbögen 137 mm, Unterkieferbreite 113 mm, Gesichtshöhe 124 mm, obere Gesichtshöhe 83 mm, Nasenlänge 60 mm, Nasenbreite 33 mm, Kopfhöhe 141 mm, Kopfumfang 560 mm, der Hals läßt ein angedeutetes Pterygium Colli erahnen.

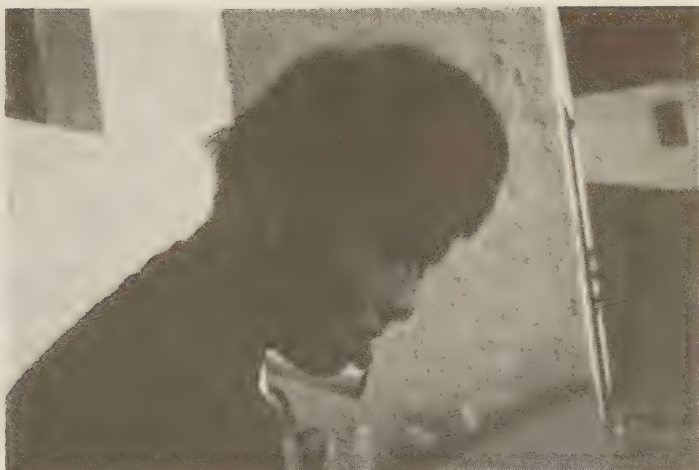
Auch hier wieder Tetraspastik und eine Brachyphalangie 5, ohne Klinodaktylie, wobei jedoch alle Glieder betroffen sind.

Die Füße zeigen ein flaches Gewölbe und einen Pes Varus. Sandalenlücke auch hier vorhanden.

Reflexe wie bei ihrer Cousine.

Bei der Patientin treten wiederholt spontane Schüttelbewegungen der Hände auf. Ferner ballt sie die Hände oft krampfartig, wobei der Daumen, der im Endglied gebeugt ist, abduziert wird.





Helmut T. (IV 8)

Der Bruder von Sieglinde T., Helmut, geb. 22.11.1953 zeigt ebenfalls ein ähnliches Bild. Bei seiner Geburt war die Mutter 25, der Vater 28 Jahre alt.

Nach normaler Schwangerschaft kam es zur termingerechten Geburt, die etwas länger dauerte, als bei seiner Schwester. Zwar war der Neugeborene asphyktisch, er konnte jedoch trotz Hausgeburt in kürzester Zeit von der Hebamme in einen guten Zustand gebracht werden. Jedoch soll der Ikterus, den er bekam, etwas lange, nämlich 10 Tage angehalten haben. Im jetzigen Bild zeigt sich aber kein Anhaltspunkt für eine kernikterische Schädigung.

Der Patient wurde gestillt und war sehr trinkfaul.

Kinderkrankheiten konnten keine angegeben werden. Keine Speiseunverträglichkeiten, Erbrechen, Durchfälle.

Er lernte mit 1,5 Jahren frei zu sitzen und begann mit 3 Jahren zu laufen und zu sprechen. Letzteres aber ist bis heute nur ein Lallen, dem niemand außer der Mutter einen gewissen Sinn geben kann. Er ist bis heute noch nicht sauber.

Die Krankheit fiel auch hier erst mit 6 Monaten durch einen Entwicklungsrückstand auf.

Auch Helmut T. wurde in der Heckscher Klinik untersucht, er war damals 8,5 Jahre alt:

Zitat aus dem damaligen Untersuchungsbefundes:

"... Körperlicher Befund: Widerstrebender Junge, der sich schwer untersuchen läßt. Dysplastischer Kopf, Strabismus, lange Schneidezähne, schlaffe Haltung, Brustkorb nicht rachitisch.

Organbefund regelrecht. Beiderseits Narben nach Inguinalhernienentfernung. Kugelige Tonsillen.

Psychischer Befund: Der Junge wendet sich sofort ab und weist dem Untersucher den Rücken zu. Er ist durch nichts zu bewegen, sich umzudrehen, er verhält sich vollkommen negativistisch . . . Eine planmäßige Untersuchung gelingt bei ihm nicht. . . "

Geistig scheint seine Behinderung etwas leichter zu sein, als bei seinen weiblichen Verwandten, aber auch die körperlichen Zeichen sind etwas leichter wie bei Gabriele und Sieglinde T. Trotzdem zeigt auch er einen schweren Grad von Idiotie mit leichter Tetraspastik. Eine nähere Untersuchung des ca. 180 cm großen Patienten stieß aber auf Widerstand: er zeigte sich äußerst aggressiv und bekundete deutlich seine Ablehnung. Nach Auskunft der Mutter regt er sich sehr leicht bis zu Tätlichkeiten hin auf.

Deshalb basieren die folgenden Befunde leider auf bloßem Augenschein bzw. Aussagen der Eltern:

Die Figur ist ähnlich wie bei den anderen Patienten, nur ist der Patient größer, seine Muskulatur besser entwickelt. Auch er zeigt eine Kyphoskoliose der BWS, wobei aber die kyphotische Komponente überwiegt. Leichter Rippenbuckel, ventral.

Der Kopf ist brachycephal. Ohr und Haare sind wie bei den anderen Patienten. Es besteht eine Synophris. Auch er hat ein kurzes Philtrum und eine exvertierte Oberlippe. Eine leichte Prognathie kann erahnt werden.

Rumpf und Genitale sind angeblich im Übrigen normal.

Auch bei diesem Patienten ist eine Brachyphalangie 5 vorhanden.

Weitere Befunde konnten nicht erhoben werden.



Brigitte M. (IV 2)

Die vierte Patientin, Brigitte M. ist am 2.8.1956 geboren. Ein gesundes Kind folgte nach, außerdem erlitt die Mutter zwei Aborte. Zur Zeit der Geburt war die Mutter 34 Jahre alt.

Außer den bereits erwähnten Patienten sind in der näheren und weiteren Familie keine ernstlichen Erkrankungen bekannt.

Die Schwangerschaft verlief schwierig, die Mutter litt anfangs häufig an Erbrechen, später hatte sie öfters Blutungen.

Die schwere Geburt zog sich sehr lange hin. Erst der von der Hebamme ins Haus gerufene Arzt konnte sie letztlich durch Injektionen in die Wege leiten. Die ersten drei Lebenstage sei das Kind "schwarz" gewesen, also wahrscheinlich zyanotisch. Das Geburtsgewicht betrug 3200 g. Auffallend war nach Angabe der Mutter das ständige Schreien des Kindes während der ersten sechs Wochen.

Die Patientin begann mit 1,5 Jahren zu laufen, mit 7 - 8 Monaten zu sprechen und ist bis heute noch nicht ganz sauber. Die Menarche trat mit 10 Jahren ein, die Zyclen sind aber bis jetzt noch nicht regelmäßig. Angeblich später Fontanellenschluß, der genaue Zeitpunkt konnte aber nicht angegeben werden.

Nach nur leicht verzögerter Entwicklung fiel den Eltern das Leiden erst im Alter von zwei Jahren richtig auf, als das Kind beim Laufen immer hintüber fiel und auch sonst statische Unsicherheiten zeigte.

Sporadisch trat Erbrechen auf, dessen Ursache anamnestisch nicht mehr angegeben werden konnte.

Das Kind war recht empfindlich; so traten bis zum Alter von 1,5 Jahren häufig Fiebererscheinungen auf, darunter auch eine gesicherte Pneumonie. Später kamen Masern, Windpocken und häufige Anginen dazu.

Die Patientin litt nie an Krampfanfällen.

Ausbildung des bleibenden Gebisses nach Angabe der Eltern leicht verzögert.

Die Patientin macht einen vergleichsweise intelligenten Eindruck, ist arbeitsfähig (beschützende Werkstätte und im elterlichen Gehöft), einfügsam, brav und lustig-debil, in gewisser Weise auch selbständig. Im geistigen Entwicklungsstand entspricht sie einer Acht- bis Neunjährigen.

Auch vom äußeren Erscheinungsbild bestand bei der damals 19-jährigen Patientin wenig Ähnlichkeit zu den anderen Patienten.

Sie ist 156 cm groß, sehr adipös und zeigt gedrungene Gliedmaßen, deren Muskulatur gut entwickelt ist. Keine Skoliosen und andere Thoraxdeformitäten. Das Integument ist auf Grund der vielen Naevi auf Schulter, Bauch und Rücken auffällig, die Konsistenz normal.

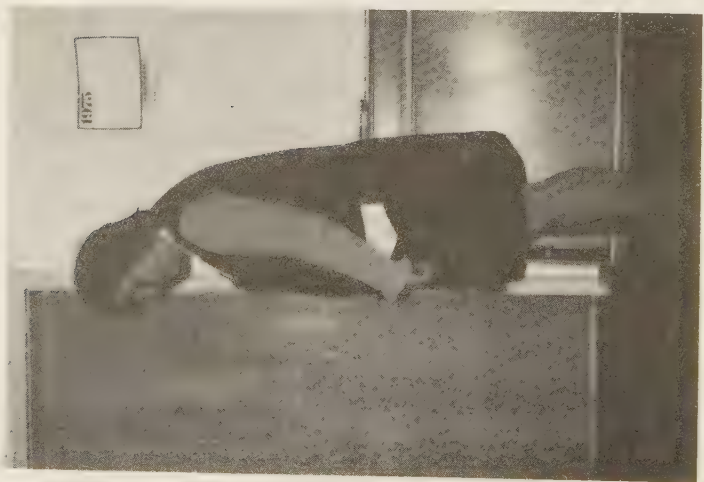
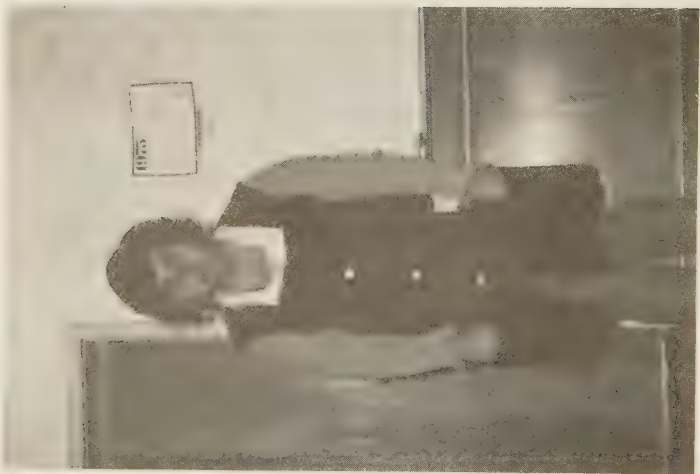
Die Patientin ist sehr gut mobil, zeigt aber einen vornübergebeugten, watschelnden Gang.

Die schwarzbraunen Haare sind unauffällig, die Kopfform ist brachycephal. Stirn und Haaransatz in der Norm. Ohren sehr groß, in normaler Position. Die Ohrachse ist leicht nach hinten geneigt, die Muscheln sind gut ausgeformt. Bei engem Augenabstand ist die Augenachse gerade. Das Philtrum zeigt normale Länge, es ist asymmetrisch, der rechte Mundwinkel hochgezogen. Sie zeigt eine Unterkieferprogenie mit großem Kinn, der Hals ist sehr kurz.

Die Schädelmaße: Glabella-Opisthokranium 168 mm, größte Schädelbreite 156 mm, Stirnbreite 109 mm, Jochbögen 128 mm, Gonion 106 mm, Gesichtshöhe 130 mm, obere Gesichtshöhe 85 mm, Nase 63 mm lang, 30 mm breit, Augenabstand 27 mm, Schädelhöhe 112 mm.

Die Extremitäten sind frei von Spastik, die Reflexe normal.

Die Hände zeigen eine Brachydaktylie I beiderseits und eine ulnare Deviation der Finger 2 und 3 und eine Brachyphalangie I und 5 ohne Klinodaktylie. Fuß o. B.





Spezielle genetische Untersuchungen

Chromosomenanalyse

Die in den letzten Jahren entwickelten Methoden zu verbesserter Chromosomenanalyse (Banding) ließen es angebracht erscheinen, auch in diesen Fällen den Karyotyp der Patienten zu untersuchen. Früher konnte man nur eine grobe Klassifizierung der Chromosomen in Gruppen durchführen, während man heute jedes Chromosom einzeln identifizieren kann. Damit hat man die Möglichkeit, früher übersehene Chromosomenveränderungen - vor allem nichtnumerischer Art - eindeutig zu diagnostizieren.

Viele der kleinen Mißbildungen unserer Patienten weisen Parallelen zu den Stigmata bestimmter chromosomenbedingter Krankheiten auf (z. B. breites Philtrum, Zygodaktylie etc.). Das sollte in solchen Fällen immer Indikation für eine chromosomale Untersuchung sein!

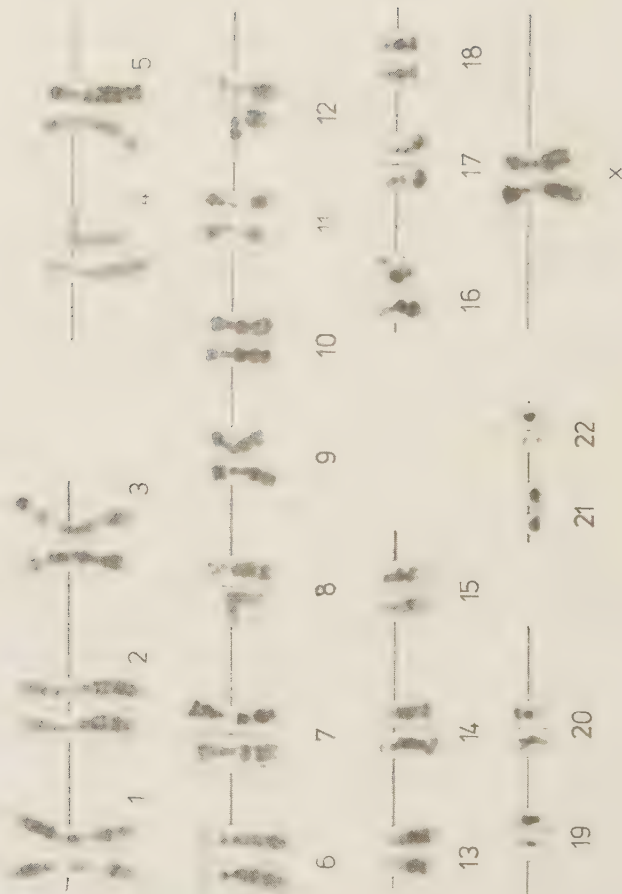
Da es auch die sog. balancierten Formen gibt, bei denen die Eltern zwar Überträger, aber klinisch unauffällig sind, wurden die Patienten zusammen mit ihren Eltern und der gesunden Schwester einer Chromosomenanalyse unterzogen.

Alle Chromosomen wurden aus venösem Blut präpariert und im genetischen Labor der Kinderpoliklinik München mit der G-Bandenmethode¹⁶ gefärbt.

Die gefundenen Karyogramme zeigen alle den entsprechenden unauffälligen männlichen oder weiblichen Karyotypus. Ein Anhalt für eine strukturelle Chromosomenaberration konnte nicht gefunden werden.

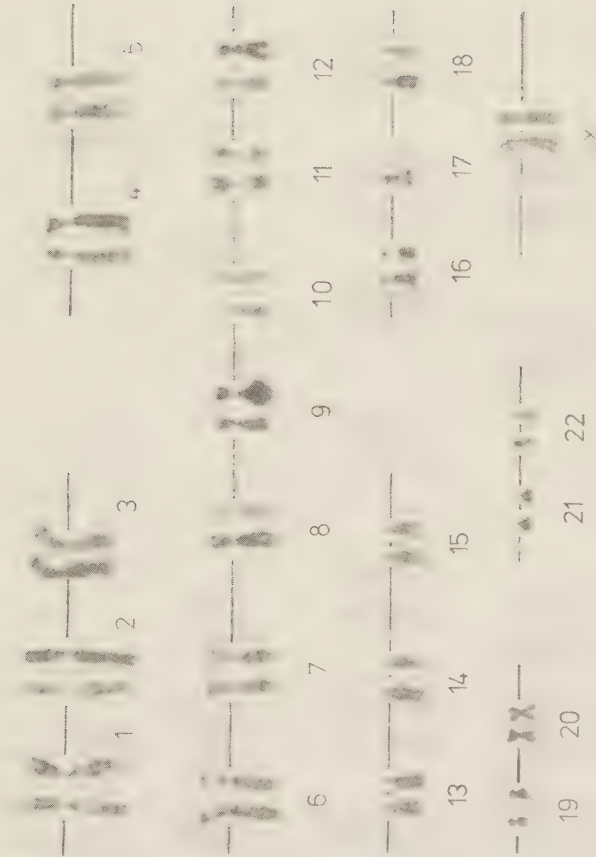
Peter M.	(III 1)	46xy
Ludmina M.	(III 2)	46xx (A_1 Polymorphismus)
Joseph T.	(III 5)	46xy (A_1 Polymorphismus)
Erwin T.	(III 6)	46xy
Maria T.	(III 12)	46xx (14 p+, Normvariante)
Ida T.	(III 14)	46xx
Brigitte M.	(IV 2)	46xx (A_1 Polymorphismus)
Edeltraut T.	(IV 6)	46xx
Gabriele T.	(IV 7)	46xx
Helmut T.	(IV 8)	fehlt
Sieglinde T.	(IV 9)	46xx

A_1 Polymorphismus, 14 p+ sind Normvarianten, ohne path. Aussage!



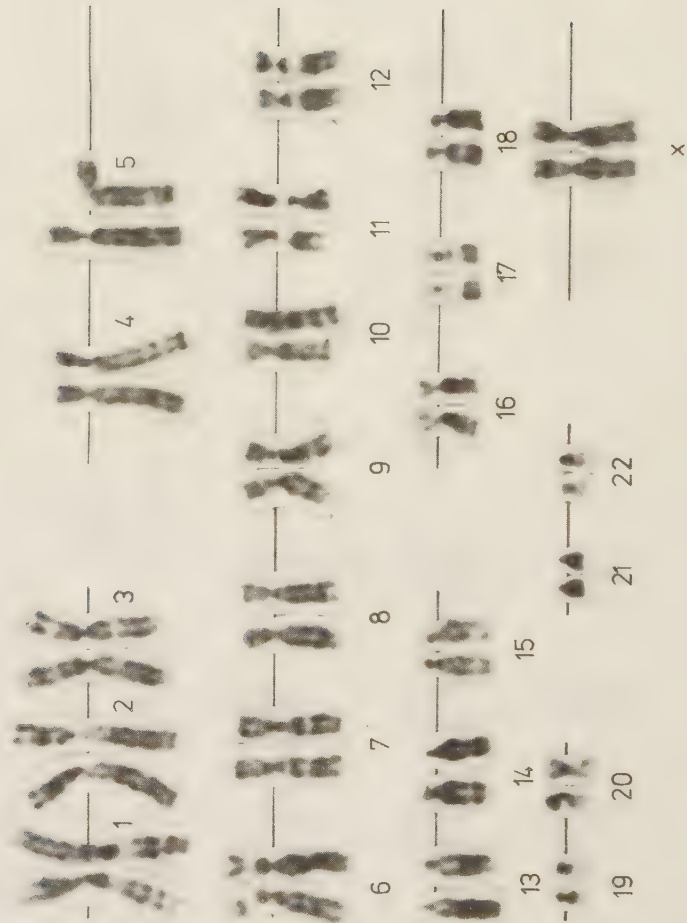
Karyogramm von Gabriele T. (IV 7):

46 XX



Karyogramm von Sieglinde T. (IV 9):

46 XX



Karyogramm von Brigitte M. (IV 2):

46 XX

Analyse der Dermatoglyphen

Dieser Untersuchung kommt in der Humangenetik eine immer größer werdende Bedeutung zu. Mittlerweile ist bekannt, daß Anomalien dieser Strukturen durch fehllaufende Embryonalentwicklung (insbesondere der kleinen Blutgefäße und Ballenkonfiguration der Hand) entstehen. Damit zeichnen sich fast alle strukturellen Chromosomen-erkrankungen, aber auch andere Erkrankungen ab.

Zwar kann man nicht bestimmte Besonderheiten der Dermatoglyphen quasi als Symptom für bestimmte Erkrankungen werten, aber das Gesamt der abweichenden Papillarleisten oder Hautlinien hat doch einigen diagnostischen Wert. (Man denke an den sog. Walkerindex, der numerisch aufgeschlüsselt, ein wertvolles Diagnostikum der Trisomie 21 ist. Ferner lassen sich auch Trisomie 13, 18 u. a. bestimmen.)

Zwar wird eine Dermatoglyphenanalyse nie eine Chromosomenanalyse ersetzen können. Sie ist aber eine unabdingbare Zusatzuntersuchung vor allem bei der Betrachtung ganzer Familien.

Besonders interessant wird diese Untersuchung auch durch die Tatsache, daß sich ebenfalls bestimmte stoffwechselbedingte Krankheiten wie auch ätiologisch unaufgeklärte Mißbildungen - Retardierungssyndrome durch charakteristische Befunde auszeichnen.

Aus diesem Grund gehört zur eingehenden Dokumentation und Kasuistik eines Falles wie der vorliegende, eigentlich jeder genetischen Betrachtung, eine umfassende Hautleistenanalyse, selbst wenn sie, wie in diesem Fall, keine diagnostisch weiterführende Aussage ermöglicht.

Zunächst einige kurze Betrachtungen zur Methodik dieser Technik, die jedoch nur eine ungefähre Ahnung vermitteln können, da das Gebiet für eine umfassende Betrachtung an dieser Stelle viel zu umfangreich ist.

Die Dermatoglyphenanalyse geht von morphologischen Besonderheiten (die aber auch innerhalb der Varianz liegende Normalbefunde sein können, was die Sache erschwert) des Integumentes der Handinnenseiten und Fußflächen aus, und setzt sie in Korelation zu bestimmten, meist genetisch bedingten Krankheiten.

Dabei finden Berücksichtigung:

Die Hautleistenmuster auf den Fingerbeeren (Bögen, Schleifen, Wirbel).

Die Hautleistenmuster auf der Palma Manis und dem Hypothenarballen (dieser besonders musterreich!).

Besonders aufschlußreich sind dabei die sog. Triradien, Stellen, an denen von drei Seiten her bogige Hautleistenmuster zusammenreffen. Bewertet wird dabei Anzahl und Lage dieser Erscheinungen. Auf der Handfläche liegende Triradien sind z. B. je nach Höhe für bestimmte Trisomien typisch.

Die Furchen und Linien der Haut (atypische Furchenverläufe, z. B. die einzelnen Formen der Vier-Finger-Furche).

Bestimmung der Gesamtleistenzahl sowohl auf der ganzen Hand, als auch in einzelnen Bereichen.

Analog werden diese Befunde auch an den Füßen erhoben. Dabei treten auch noch zusätzliche Befunde auf, wie die Zygodaktylie, eine nur häutig ausgebildete Syndaktylie (d. h. eine Verwachsung benachbarter Zehen).

Doch nun zu den erhobenen Befunden:

Zitat aus dem Dermatoglyphenbefund:

"1. Peter M. (III 1), Vater von Brigitte M. (IV 2)

Vier-Finger-Furche links, großes Hypothenarmuster mit zusätzlichen axialen Triradien. Tibialschleife auf Großzehenballen.

2. Ludmina M. (III 2), Mutter von Brigitte M. (IV 2)

Komplizierte Muster auf dem Hypothenar beiderseits, zusammen mit axialen Triradien. Übergangsform der Vier-Finger-Furche links.

3. Joseph T. (III 5), Vater von Gabriele T. (IV 7)

Hautleisten der Fingerbeeren unauffällig, niedrige Gesamtleistenzahl, Kompliziertes Thenarmuster.

4. Erwin T. (III 6)

Komplizierte Thenarmuster rechts.

5. Maria T. (III 12), Mutter von Gabriele T. (IV 7)

Komplizierte Wirbelmuster der Fingerbeeren des ersten Fingers beiderseits, 2. Finger links Wirbel mit Haube, bilaterale Sidney-Linie, Hypothenarfurche.

6. Ida T. (III 14), Mutter von Sieglinde (IV 9) und Helmut T. (IV 8)

Hypothenarfurche, Tibialschleife auf der rechten Großzehe.

7. L. M., Schwester von Brigitte M. (IV 2)

Normale und unauffällige Muster

8. Brigitte M. (IV 2)

Zehn Schleifenmuster auf den Fingerbeeren, unruhiger Verlauf der Papillar-Leisten mit leichter Dysplasie, große Hypothenarmuster rechts.

9. Edeltraut T. (IV 6), Schwester von Gabriele T. (IV 7)

Niedrige Gesamtleistenzahl, komplizierte Thenarmuster, keine Auffälligkeiten in den Furchen.

10. Gabriele T. (IV 7)

Ziemlich hohe Gesamtleistenzahl, steile Fingerbeerenmuster, longitudinaler Leistenverlauf auf den Handflächen, komplizierte Thenarmuster, bilaterale Vier-Finger-Furche in Form der Sidney-Linie, bilaterale Hypothenarfurche.

Zehen: steile Fibularschleifen auf den 2. Beeren, Zygodaktylie der 2., 3., 4. Phalange, leichte Dysplasie der Sohlenpapillarleisten.

11. Helmut T. (IV 8)

Keine Analyse möglich.

12. Sieglinde T. (IV 9)

Hohe Gesamtleistenzahl, longitudinaler Leistenverlauf auf der Fläche, bilaterale Sidney-Linie und Hypothenarfurche, steile Muster auf Finger- und Zehenbeeren, leicht dysplastische Papillar-Leisten auf den Sohlen.

Alle vorkommenden Auffälligkeiten in den Mustern von Hautleisten und Furchen findet man als einzelne Muster auch in der normalen Variabilität. Sie sind aber selten (unter 10 %) und treten isoliert auf. Die Häufung bei den Eltern ist also recht auffällig. Gabriele T. und ihre Cousine zeigen darüber hinaus ebenfalls eine große Übereinstimmung ihrer Bilder, während die gesunde Schwester von Gabriele ein relativ unauffälliges Muster bietet. Besonders interessant erscheint bei Gabriele und auch Sieglinde die Sidney-Linie sowie die Hypothenarfurche und der longitudinale Leistenverlauf auf den Handflächen.

Trotzdem sind diese Befunde kaum eindeutig zu verwerten. Zwar sind einige auffällige Stigmata vorhanden, es kann sich aber auch nur um einfache Vererbung seltener Merkmale handeln, zumal sie ja auch bei der übrigen Familie vorkommen.



Hypothenarfurche, Sidney-Linie, hohe Gesamtleistenzahl,
steile Fingerbeerenmuster, longitudinaler Leistenverlauf
auf der Fläche



Abdruck der linken Hand von Sieglinde T. (IV 9)

Hypothenarfurche, Sidney-Linie, hohe Gesamtleistenzahl,
steile Fingerbeerenmuster, longitudinaler Leistenverlauf
auf der Fläche

Diskussion

Allen vier Patienten gemeinsam ist also eine mehr oder minder starke Form von Schwachsinn. Die drei Kinder Gabriele, Sieglinde und Helmut T. zeigen einheitlich ein starkes und charakteristisches Bild geistiger Behinderung, während Brigitte M. (IV 3) wesentlich differenzierter erscheint.

Körperlich unterscheidet sich Brigitte von den anderen Patienten: Bei ihr stehen Adipositas, gut entwickelte Muskulatur und fehlende Spastik der Extremitäten im Vordergrund.

Auch anamnestisch ergibt sich eine Besonderheit: Die Schwangerschaftsanamnese und die Umstände der Geburt sprechen doch für eine peri- oder pränatale Genese ihres Leidens.

Anders bei den Kindern, die aus den beiden Ehen T. hervorgegangen sind (IV 7, 8, 9). Schwangerschafts- und Geburtsanamnese sind leer, will man von der kurzen Asphyxie bei Helmut T. absehen, die aber kaum solche Defekte hinterlassen dürfte. Man darf also eine Fruchtschädigung vor oder während der Geburt ausschließen.

Aufgrund der Stammbaumkonstellation liegt es nahe, von einer gemeinsamen genetischen Ursache dieser Erscheinungen zumindest einmal hypothetisch auszugehen. Dafür sprechen auch gewisse Parallelen des Phänotypes und der Entwicklung:

So fiel in allen Fällen das Leiden erst mit einem halben Jahr durch Ausbleiben motorischer und geistiger Entwicklung auf, so nahmen die Kinder etwa keine Notiz vom Geschehen um sich herum, lernten es nicht, das Köpfchen zu heben und Personen oder Gegenstände zu fixieren. Die Patienten kümmerten in ihrer körperlichen Entwicklung und waren nie sehr lebhaft. Sitzen und Laufen als wesentliche Schritte

der kindlichen Entwicklung wurden erst mit erheblichem zeitlichem Rückstand erlernt.

Interessant sind die anfallsartigen Erscheinungen, die die beiden Mädchen in früher Kindheit hatten (bis zu 8 Jahren). Gabriele krampfte in bis zu zweistündigen Anfällen, Sieglinde hatte unruhige Phasen, schlaflose Epochen mit schrillum Schreien. Beide Mädchen wiesen Blickkrämpfe auf.

Interessant ist auch die sekundäre Amenorrhoe der beiden Mädchen. Nach Eintritt der Menarche kam es jeweils nur mehr zu zwei Zyclen, danach sistierten die Blutungen.

Körperlich weisen die Patienten starke Ähnlichkeit auf (siehe Fotos), sie sind mit der Größe in der Norm.

Alle weisen lange, dünne Gliedmaßen auf, bei plumpem Rumpf. Kyphoskoliosen wechselnder Ausprägung sind bei allen vorhanden, ebenso Thoraxdeformitäten: Hühnerbrustartige parasternale Auftreibung bei Gabriele und Helmut T., Trichterbrust bei Sieglinde.

Helmut, Gabriele und Sieglinde haben brachycephale Schädelform. Die Stirnen sind nicht hoch, der Haaransatz ist jeweils tief, außer bei Gabriele. Die Ohren sind bei allen drei Patienten bezüglich Modellierung, Ansatz und Achse normal. Augenachse, -abstand (außer bei Helmut: eng) und Lidachse sind normal. Die Nasen zeigen keine groben Auffälligkeiten. Das Philtrum aller Patienten ist kurz, bei Gabriele auch breit.

Helmut T. und seine Schwester zeigen exvertierte große Unterlippen, Sieglinde eine invertierte Oberlippe.

Die Zahnlage ist bei allen mißgebildet: Gabriele T. hat eine starke alveoläre Prognathie und eine leichte Unterkieferretrognathie,

während ihre Cousine eine Unterkieferprogenie und -prognathie aufweist. Helmut T. ließ sich nicht untersuchen, hat aber vermutlich auch eine Prognathie. Alle haben starke Zahnkaries, die Zähne sind sehr stark, zum Teil raubtierartig entwickelt.

Alle drei weisen eine Tetraspastik auf, ebenso verschiedene leichte Handmißbildungen: Gabriele T. zeigt einen verkürzten 5. Finger, ulnare Deviation des 2. Fingers und eine Brachyphalangie 5 im Mesoglied. Sieglinde T. zeigt eine Brachyphalangie 5, wobei alle Glieder betroffen sind. Die gleiche Erscheinung tritt auch bei ihrem Bruder auf.

Auch die Füße sind mit Mißbildungen behaftet:

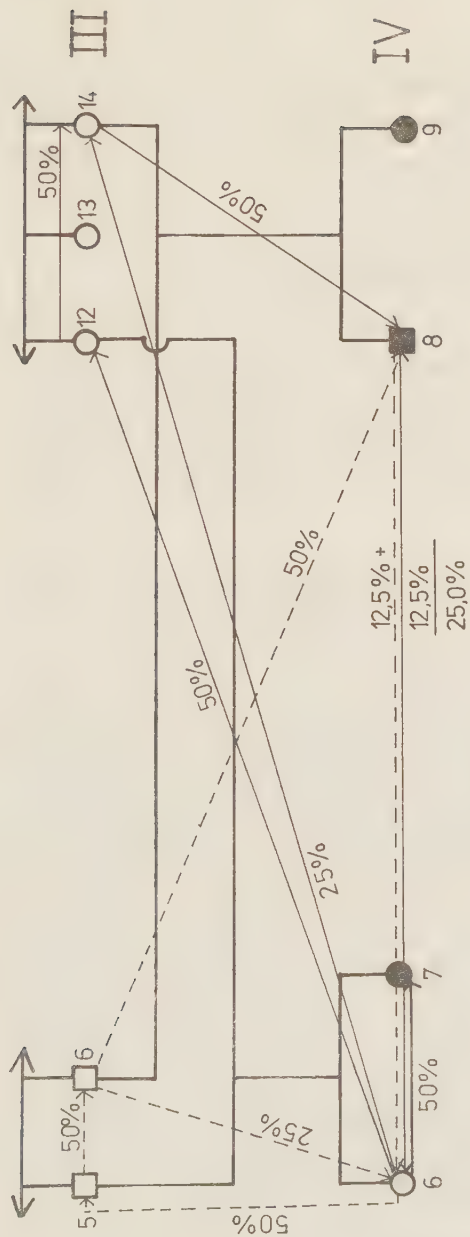
Gabriele T. weist ebenso wie ihre Cousine eine Sandalenlücke auf. Gabriele hat Knick-Senkfüße, während Sieglinde einen pes varus und ein flaches Fußgewölbe zeigt. Ihr Bruder konnte nicht untersucht werden.

Der psychische Zustand aller drei ist sehr auffällig: Alle zeigen einen Zustand schwerster Idiotie; Helmut T. etwas leichter. Alle müssen gefüttert werden, sind nicht sauber und zeigen höchstens Ansätze einer Willensäußerung.

Interessant ist auch das Auftreten aggressiver Akte, die sich nur bei Helmut T. nach außen richten. Bei den beiden Mädchen ist die Aggression mehr gegen sich selbst gerichtet, indem sie mit dem Kopf an die Wand schlagen oder sich selbst mit Faustschlägen traktieren. Gabriele T. zeigte sich aber auch nach außen hin aggressiv: bei ihrem Klinikaufenthalt in München biß und kratzte sie das Pflegepersonal.

Auch die Hautleistenanalyse, die leider nur bei den beiden Mädchen durchgeführt werden konnte, erbrachte große Gemeinsamkeiten: Hohe Gesamtleistenzahl, Sidney-Linie, Hypothenarfurche, steile Fingerbeerenmuster und andere Auffälligkeiten. Bei der Interpretation muß man aber Vorsicht walten lassen (s. o.).

Merkmale, in denen die Patienten nicht übereinstimmen, sind demgegenüber eher selten: Sieglinde T. weist als einzige eine Makroglossie auf und vertrage keine fetthaltigen Speisen. Auch die schnorchelnde Atmung (Makroglossie) konnte nur bei ihr festgestellt werden.



Graphische Darstellung der Gengemeinsamkeiten (statistisch!) der Probanden siehe Erläuterungen Seite 44, 45.

Die Zahlen an den Verbindungslinien der einzelnen Probanden geben die Prozente ihres gemeinsamen Gengutes wieder. Durchgezogene Linien entsprechen der mütterlichen, gestrichelte der väterlichen Erblinie.

Auf Grund des Gesagten scheint die Annahme einer gemeinsamen, hereditären Ätiologie der drei Erkrankungen vertretbar zu sein.

Gründe:

1. Die große Ähnlichkeit der Phänotypen

Die Patienten (IV 7, IV 8, IV 9) ähneln sich in ihrem Phänotyp, der Art ihrer Mißbildungen und ihrem geistigen Zustand so sehr, daß mehr als familiäre Ähnlichkeit zu vermuten ist.

Nach der statistischen Genverteilung aus einem Normalkollektiv wären folgende durchschnittliche Gengemeinsamkeiten zu erwarten:

Geschwister untereinander haben durchschnittlich 50 % ihrer Gene gemeinsam, ebenso wie Eltern und Kinder.

Bei Onkel und Neffen kombinieren sich diese Zahlen nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung: die Gemeinsamkeit Eltern - Kind (50 %) mal die Gemeinsamkeit zwischen Geschwistern, in diesem Fall Vater und Onkel des Probanden (ebenfalls 50 %) = 25 %. Das heißt, Onkel und Neffe haben durchschnittlich 25 % ihres Erbgutes gemein. Ein Nachkomme dieses Onkels hat wiederum 25 % mal 50 % des Erbgutes mit dem Neffen gemeinsam, also 12,5 %. Sind aber, wie in unserem Fall, nicht nur die Väter, sondern auch die Mütter untereinander verschwistert, so ergibt sich auf mütterlicher Seite dieselbe Rechnung, das heißt, von mütterlicher Seite her ist eine Genomübereinstimmung von 12,5 % zu erwarten, ebenso wie von väterlicher Seite. Letztendlich haben also in vorliegendem Fall die Probanden IV 8 und IV 9 untereinander 50 % ihres Genoms gemeinsam, mit ihrer Cousine (IV 7) jeweils 25 %.

Dies sind aber nur statistische Zahlen, die die durchschnittliche Übereinstimmung umreißen. Möglicherweise ist sogar eine höhere Prozentzahl zu erwarten, da die Probanden aus einem kleinen, abgelegenen Ort stammen, der in früherer Zeit sicher als Isolat zu betrachten war, und damit inzestuösen Fortpflanzungen Vorschub geleistet haben mag, was ja eine hohe Konkordanz der Gene in der Gesamtpopulation dieses Isolats bewirkte.

Dies alles könnte durchaus geeignet sein, die Ähnlichkeit der Phänotypen zu erklären, handelte es sich nicht um stark pathologische Erscheinungen, die in der übrigen Familie nicht in Erscheinung treten.

2. Die Stammbaumkonstellation

Diese drei erkrankten Kinder entstammen zwei Ehen, bei denen die Väter und Mütter jeweils Schwestern und Brüder sind. Es besteht aber, soweit bekannt, keine Blutsverwandtschaft. Erst aus der Verbindung beider Familien entstammen diese gleichartigen Krankheitsbilder, die, wie der Augenschein zeigt, bei beiden Geschlechtern vorkommt. Das spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für ein autosomal-rezessives Erbleiden.

Dieses rezessive Gen muß in beiden Familien latent weitergegeben worden sein. Erst durch diese beiden Ehen konnte es phänotypisch manifest werden.

Aller Wahrscheinlichkeit nach mußte dieses Gen gemeinsamer Abstammung sein: Zwar geben die beiden Familien an, ganz bestimmt nicht untereinander verwandt zu sein, da sie aber seit vielen Generationen in einem kleinen, abgeschiedenen Ort leben, der in früheren Zeiten sicherlich die Kriterien eines Isolats erfüllt, besteht durchaus die Möglichkeit eines gemeinsamen Vor-

fahren, von dem beide Familien abstammen, und der Erstträger dieses rezessiven Gens sein könnte. Dies könnte auch die Tatsache klären, daß ein so seltenes Gen - uns ist kein gleichartig beschriebener Fall in der Literatur bekannt - in so enger geographischer Beziehung zwei Mal unabhängig voneinander vorkommt.

Für das Vorliegen eines rezessiv autosomal vererbten Geschehens spricht auch das Vorhandensein einer gesunden (zumindest phänotypisch) Tochter.

3. Die Wahrscheinlichkeit ist gering, daß voneinander unabhängig drei so ähnliche Erscheinungsbilder in so enger Verwandtschaft auf nicht hereditärer Grundlage entstehen können. Dies trifft umsomehr zu, als die Anamnese bezüglich einer gemeinsamen exogenen Keimschädigung völlig leer ist.

Wie läßt sich nun aber diese Krankheit als nosologische Einheit definieren? Bei der Betrachtung der drei Patienten fällt zunächst neben dem Schwachsinn auf, daß körperlich eine Vielzahl kleiner Mißbildungen vorliegt; große, gravierende Mißbildungen, etwa im Sinne eines Vitium Cordis, oder eines Mikrocephalus, die quasi als Leitsymptom dieser Erkrankung dienen könnten, aber fehlen. Die Kyphoskoliosen, die man vielleicht in dieser Richtung verwenden könnte, mögen eventuell auch sekundär entstanden sein, wie möglicherweise auch noch andere Erscheinungen (dünne, hypoplastische Muskulatur?).

Das erschwert es, diese Krankheit syndromhaft zu beschreiben. Am ehesten gelingt dies noch, wenn man rein formal vorgeht und die konstanten Symptome zur vorläufigen Definition des Krankheitsbildes verwendet.

Damit läßt sich das Bild, welches die drei Patienten bieten, im Sinne eines "Formal Genesis Syndrome"⁹ wie folgt beschreiben.

Schwachsinn schwersten Grades, gekoppelt mit aggressivem Verhalten (gegen sich selbst oder nach außen).

Sekundäre Amenorrhoe.

Relativ spät einsetzende, progrediente Tetraspastik.

Schädeldeformationen (Brachycephalus).

Kyphoskoliosen, Mißbildung der Zahnanlage.

Mehrere kleinere Stigmata wie Brachyphalangie 5 (z. T. im Mesoglied, z. T. alle Glieder betroffen), tiefe Stirn, Dysplasie des Philtrum, Sandalenlücke.

Ferner liegen inkonstant noch andere Stigmata vor. (Siehe die einzelnen Fallbeschreibungen.)

Zur Ätiologie dieses vorläufigen "Syndroms":

Gerade die kleinen Stigmata lassen an eine strukturelle Chromosomenaberration denken. Jedoch konnten keine Anhaltspunkte dafür gewonnen werden: die Chromosomenpräparation erbrachte diesbezüglich negative Ergebnisse.

Es bleibt als Möglichkeit ein Stoffwechseldefekt im Sinne eines "inborne errors". Dazu paßt auch rein formal der Erbmodus. Es konnten jedoch, wie folgende Aufstellung zeigt, alle klinisch in Frage kommenden Stoffwechseldefekte ausgeschlossen werden, soweit sie bekannt sind.

Differatialdiagnose der bekannten, in Frage kommenden Stoffwechseldefekte:

Aminosäurenstoffwechsel

Alle diese Störungen zeigen ein abweichendes Aminosäurenchromatogramm des Urins. Bei Gabriele T. war Säulen- wie Dünnschichtchromatogramm normal. Es sind daher alle Störungen im Aminosäurenstoffwechsel auszuschließen.

Kohlehydratstoffwechsel

(Nur 2 Formen mit Oligophrenie bekannt.)

Galaktosämie	Dagegen spricht: keine Katarakt, Hepatosplenomegalie, Ascites, keine Aminoacidurie, keine Gangrän an den Extremitäten.
--------------	--

Gykogenose, Typ Pompe	Dagegen spricht: relativ lange Überlebenszeit, Typ a) kardiomeg. Form: Herz o. B. Typ b) Neuromuskuläre Form: keine Fibrillationen, Ptosis etc., Schwachsinn viel leichter
-----------------------	---

Shingolipidosen

M. Tay Sachs (=GM ₂ Gangliosidose I)	Hexosaminidasen (bes. Hex A) in der Norm
--	--

M. Sandhoff (=GM ₂ Gangliosidose II)	Hexosaminidasen A/B in der Norm
--	---------------------------------

M. Gaucher (GM ₁ Gangliosidose)	Beta-Galaktosidase in der Norm Dagegen spricht: Fehlen von Hepatosplenomeg., Lymphknotenschwellungen, Knochendeformationen (Erlenmeyersform der dist. Femurenden) mit Spontanfrakturen, keine Pigmentanomalien, keine Retroflexion des Kopfes. Bei der Erwachsenenform, die hier anzunehmen wäre, ist die Oligophrenie nur milden Ausmaßes.
---	---

M. Nieman - Pick	Dagegen spricht: langes Überleben, Fehlen von Hepatomegalie, Makula o. B., keine gen. Lymph- knotenschwellung, Pigment normal, keine Athetosen, Tremor.
M. Krabbe	Dagegen spricht: Beta-Galaktosidase normal. Kein Opisthotonus, im fortgeschrittenen Stadium zeigt Patient meist keinerlei Bewegung.
Metachrom. Leuko- dystrophie	Arylsulfatase normal
M. Fabry	entfällt, da X-chromosomal

Mukopolysaccharidosen

von vorneherein machen das Fehlen von MPS-Einschluß-
körperchen in rundkernigen Blutzellen und die normale MPS-
Ausscheidung im Urin eine Erkrankung dieser Art unwahr-
scheinlich. Habitus und Röntgenbefunde sprechen ebenfalls
gegen eine solche Erkrankung.

Zusätzlich sprechen folgende Einzelbefunde gegen die einzelnen
Typen:

MPS I/II	normaler Einbau radioakt. Schwefels in die Fibroblasten
MPS III	keine Hepatomegalie, Entwicklung bei dieser Erkrankung verläuft ca. 1 bis 3 Jahre normal.
MPS III b	ausgeschlossen durch normale Akti- vität der alpha-N-acetylglukosamini- dase.

Mukolipidosen

Fucosidose	ausgeschlossen, da normale alpha- L-Fucosidase.
------------	--

Mannosidose	normale alpha-D-Mannosidase
Mukopolipidose II/III	normale Aktivitätsverteilung lysosomaler Enzyme

Störung im Harnstoffzyklus

Alle diese Störungen werden unwahrscheinlich, wenn man bedenkt, daß bei den Patienten schweres, paroxysmales Erbrechen fehlte. Auch fehlt die bei manchen Formen vorhandene Aminoazidurie (meist Glutaminsäure). Serumammoniak ist normal.

Im Einzelnen

OCT-Mangel	Dagegen spricht: kein Erbrechen, keine Hyperammonurie, keine Ptose, kein vorzeitiger Stillstand des Schädelwachstums.
Hyperammonämie/ Hyperornitninämie	Arginaseaktivität der Fibroblasten normal.

Aufgrund des Gesagten erscheinen auch die anderen Formen unwahrscheinlich.

Sonstiges

Kretenismus	atypischer Habitus, keine Struma, kein Myxodem.
Lesh-Nyhansyndrom	Harnsäurespiegel normal, keine Choreoathetosen, Tremor etc.
Pseudohypoparathyreoidismus	Dagegen spricht: kein Katarakt, rundes Gesicht, keine Anzeichen für vorzeitigen Epiphysenschluss, kein Minderwuchs. Kein radiologisches Anzeichen für Verkalkung der Basalganglien. Wird X-Chromosomal- oder autosomal-dominant vererbt.

Amaurotische Idiotien verschiedener Erscheinungsformen
(M. Batten, Spielmeyer-Vogt, Jansky - Bielschowski etc.).

Bei diesen Krankheiten werden unidentifizierte, lipofuscinartige Stoffe in neurale Strukturen eingelagert.

Nahezu alle Patienten haben Augenveränderungen (Optikusatro-
phie, verengte Retinagefäße und Pigmentgranula in der Retina-
peripherie, später in der ganzen Retina). Bei unserer Patien-
tin fehlen jedoch solche Augenveränderungen.

Wichtiger für den Ausschluß solcher Erkrankungen erscheint mir
jedoch die Tatsache, daß sich die Erscheinungen, die auf den Be-
fall des Nervensystems zurückführen lassen, erst relativ spät
zeigen: Typ Jansky Bielschowski in der späten Kleinkinderphase,
Typ Spielmeyer-Vogt in der Kindheit und Jugend, Typ Kufs in der
Adoleszenz. Alle Formen gemeinsam haben das Auftreten nach
einer Initialphase, in der sich die geistige und motorische Entwick-
lung ungestört abspielt.

Da wir jedoch anamnestisch gesehen haben, daß sich das Bild bei
unseren Patienten sehr schnell entwickelt hat, wenn es auch erst
etwas später entdeckt wurde, dürften die bekannten Formen dieser
Krankheit wohl auszuschließen sein.

Die Weiterentwicklung dieser Erscheinungen verläuft sehr schnell
progredient bis hin zu komatösen Zuständen.

So wäre das lange Überleben, ein Patient ist ja schon 23 Jahre
mit seiner Krankheit behaftet, ebenfalls atypisch.

Auch die von Böök⁽⁴⁾ und Sjörgen⁽¹³⁾ in Schweden beschriebenen Formen hereditärer Hirnmißbildungen mit Schwerer Oligophrenie und Tetraspastik scheinen kaum in Frage zu kommen: die Spastik entwickelte sich wesentlich später als dort beschrieben, Katarakt, Makuladegeneration, Mikrophtalmus fehlen.

Auch die - allerdings nur fakultative - Hypohydrosis liegt nicht vor, die Zahnschmelzhypoplasie könnte jedoch gut dazu passen (starke Karies unserer Patienten).

Die immer vorhandene Ichtyosis fehlt.

Der bei dieser Krankheit obligate Hydrocephalus internus konnte leider nicht apparativ verifiziert oder ausgeschlossen werden.

Gewisse klinische Momente lenken den Verdacht auf das Rett-Syndrom⁽¹¹⁾. Dieses zuerst 1965 beschriebene Syndrom wird von Leiber-Olbricht⁽⁶⁾ wie folgt umrissen:

Anfänglich normale frühkindliche Entwicklung, ab 9. Monat deutliche Entwicklungsverzögerung, Gangataxie, Alalie, Amimie, Muskelhypertonie mit Hyperreflexie, Neigung zu epileptiformen Krampfanfällen, Oligophrenie, diffusen EEG-Veränderungen mit zunehmender räumlicher Desorganisation, unablässigen Bewegungsstereotypien der Hände und vor allem Hyperammonämie mit Hyperchlorämie. Dieses Krankheitsbild ist bisher nur bei Mädchen beschrieben.

Muskelhypertonie, Ataxie, Alalie, EEG, Oligophrenie und vor allem die bisweilen auftretenden Bewegungsstereotypien einer Patientin (IV 9) ließen uns an dieses Syndrom denken, doch erwiesen sich die Blutchemischen Befunde als normal.

Anschließend wandten wir uns noch an das EDV-Register von Prof. Bernfried Leiber, Frankfurt. Hier sind alle bekannten Mißbildungs-Retardierungssyndrome gespeichert. Auch hier gelang es nicht, eine Zuordnung zu einem bekannten Syndrom zu treffen, auch konnten keine parallel laufenden Fälle gezeigt werden.

Zurück zum Ausgangspunkt, der genetischen Beratung der gesunden Tochter. Da keine genaue Diagnose gestellt wurde, kann keine verbindliche Aussage über das genetische Risiko gemacht werden. Da jedoch alles für einen - wenn auch vorläufig nicht näher bestimm-
baren - Stoffwechseldefekt spricht, der rezessiv-autosomal ver-
erbt wird, läßt sich mit Vorbehalt folgendes vermuten:

Im Falle einer Eheschließung wird das Krankheitsbild höchstwahrscheinlich nicht mehr phänotypisch auftreten, wenn der zukünftige Ehemann keinerlei Blutsverwandtschaft mit der Probandin aufweist und aus einem anderen, möglichst weit entfernten Ort stammt. Wie bereits dargelegt, scheint der Wohnort der Probandin in früherer Zeit ein genetisches Isolat gewesen zu sein, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, daß ein Ehemann aus diesem Ort wegen der möglichen hohen Genkonkordanz ebenfalls Genträger ist.

Durch diese Vorsichtsmaßnahme scheint das genetische Risiko unserer Probandin, Kinder mit dieser Erkrankung zur Welt zu bringen, äußerst gering zu sein. Das Gen, welches für die beschriebene Krankheit verantwortlich zu machen ist, scheint ja äußerst selten zu sein, was sich aus der Tatsache ableiten läßt, daß kein gleichartiges Krankheitsbild bekannt ist. Dadurch ist es sehr unwahrscheinlich, daß eine Ehe, die den geforderten Kriterien entspricht, jenes Gen phänotypisch manifestiert.

Zusammenfassung

Durch die genetische Familienberatung der Universität München wurde folgender Fall eines Mißbildungs-Retardierungssyndroms bekannt:

Aus zwei großen Familien heirateten jeweils zwei Schwestern zwei Brüder. Aus diesen Ehen gingen jeweils zwei Kinder hervor. Ein Mädchen ist, zumindest phänotypisch, gesund, während ihre jüngere Schwester, ihre Cousine und ihr Cousin alle ein sehr ähnliches Bild geistiger Retardierung und körperlicher Mißbildungen zeigen. Ausgangspunkt der Untersuchungen war das gesunde Mädchen, daß mit der Bitte um genetische Beratung auftrat.

Bei dieser Erkrankung handelt es sich mit großer Sicherheit nicht um eine der bekannten Stoffwechselstörungen oder ein bekanntes Mißbildungs-Retardierungssyndrom. Der Vererbungsmodus läßt ein autosomal-rezessiv ererbtes Geschehen annehmen.

Da nur drei Fälle bekannt sind und wegen der relativ unspezifischen Ausprägung körperlicher Zeichen ist es nicht leicht, die Erscheinungen syndromhaft zu beschreiben.

Aus diesem Grund sei das Krankheitsbild nur durch die konstanten Merkmale (unter formalem Vorgehen) wie folgt zu definieren:

Schwachsinn schwersten Grades, gepaart mit aggressivem Verhalten gegen sich selbst und andere.

Sekundäre Amenorrhoe

Schädeldeformationen (Brachy- oder Turricephalus)

Kyphoskoliosen

Mißbildungen der Zahnanlagen

Mehrere kleine Mißbildungen bzw. Stigmata (Brachyphalangie 5, tiefe Stirn, Dysplasie des Philtrums, Sandalenlücke, u. a.).

Darüberhinaus liegen noch weitere Mißbildungen vor, die jedoch nicht konstant auftreten: Zygodaktylie in einem, ulnare Deviation des zweiten Fingers und Krampfanfälle bis zum 8. Lebensjahr in zwei Fällen.

Der Chromosomensatz der ganzen Familie ist mit der G-Banden-Methode unauffällig und normal. Mit Sicherheit liegt keine exogene Schädigung der Kinder vor.

Vermutlich liegt die Ursache dieser Erkrankung in einem Stoffwechseldefekt, der jedoch nicht lokalisiert werden kann, sicher aber autosomal-rezessiv vererbt wird.

Von dieser Annahme ausgehend, wurde auch die genetische Beratung abgewickelt, d. h. der phänotypisch gesunden Tochter, die möglicherweise Trägerin des Gens ist, wurde im Falle einer Eheschließung von einer Verwandtenehe abgeraten. Damit soll das phänotypische Auftreten dieser Krankheit verhindert werden. Wegen der möglichen hohen Genkonkordanz in ihrem Wohnort sollte die Probandin auch keinen Ehepartner aus ihrem kleinen Dort wählen.

Literatur:

1. Peter Emil Becker
Humangenetik, Ein Handbuch in fünf Bänden
Thieme Verlag, Stuttgart 1969
2. Daniel Bergma (Ed.)
Guidlines for Clinical Measurements
from: Syndrome Identifikation, 1975 vol III, no. 2
3. Daniel Bergma
Birth Defects, Atlas and Compendium
The National Foundation-March of Dimes 1972
4. Böök. Jan Arvid
A Genetic and Neuropsychiatric
Investigation of a North Swedish Population with Special Regards
to Schizophrenia and Mental Deficiency
Basel, New York 1953
5. Lewis B. Holmes
Mental Retardation - An Atlas of Diseases with associated
physical Abnormities
The Mc. Millan Company, New York 1972
6. Leiber, Olbricht
Die Klinischen Syndrome
Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien
7. Lenz W.
Medizinische Genetik
Thieme, Stuttgart 1970

8. Linneweh F.
Erbliche Stoffwechselkrankheiten
Urban und Schwarzenberg, 1962
9. Gerhard Neuhäuser, John Opitz
Mißbildungs-Retardierungssyndrome, Definition und Einteilung
Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Band 3, Heft 3
Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien 1975
10. Paris Conference
Standartiation in Human Cytogenetics; Birth Defects,
Original Article Series Vol. VIII, No. 7 (1972) and Vol. XL, No. 9 (1975)
11. Rett A.
Ein cerebral-atrophisches Syndrom bei Hyperammonämie
Wien 1966
12. B. Schaumann, M. Altes
Dermatoglyphics in Medical Disorders
Springer, New York, Heidelberg, Berlin 1975
13. Sjörgen Torsten, Tage Larsson
Oligophrenia in Combination with congenital Ichtyosis and spastic
Disorders - A Clinical and genetic study
Copenhagen, Eynar Munksgaard 1975
Acta Psychiatrica et Neuriligica Scandinavica Suppl. 113
14. S. Stengel-Rutkowski, J.U. Walter, A. Wirtz, R. Frankenberger,
A. Albert, J.D. Murken:
Die Chromosomenbanden - Bedeutung für Klinik und zytogenetische
Forschung
Münchner med. Wochenschrift, 118. Jahrgang 1976, Nr. 19
15. Verschuer, O. von
Genetik des Menschen
Urban und Schwarzenberg, München 1959

16. Joachim Walter
Entwicklung einer vereinfachten Chromosomenfärbung zur
G-Bänder-Darstellung und ihre Anwendung in der klinisch-
cytologischen Diagnostik
München 1975
17. Wolf U.
Cell Cultures from Tissue Explants
from: Methods in human Cytogenetics, Schwarzbacher H. G.
and Wolf Ulrich (Editors), 39-57
Springer, Berlin 1974

Lebenslauf

Am 23. Juli 1953 wurde ich als erstes und einziges Kind des Juristen Dr. Hans Hacker und seiner Ehefrau Bronja, geb. Stosek, in Nürnberg geboren.

Nach vier Jahren Grundschulbesuch in Wasserburg am Inn trat ich in das ebenfalls dort gelegene Luitpoldgymnasium ein, wo ich nach neun Jahren im Jahre 1972 meine Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Im Sommer 1974 legte ich erfolgreich mein Physikum ab, im Sommer 1975 bzw. 1977 erstes und zweites Staatsexamen nach neuer Approbationsordnung. Die Arbeit an meiner Dissertation nahm ich 1976 auf.

Mein Internatsjahr verbrachte ich im Städtischen Krankenhaus Landshut, Chirurgie, in der Haunerschen Kinderklinik der Universität München und dem Städtischen Krankenhaus Neuperlach/München in der Inneren Abteilung.

Anfang Oktober 1978 legte ich das dritte Staatsexamen, schriftlichen Teil, am 2. November 78 die mündliche Abschlußprüfung ab.

Meine ärztliche Approbation erhielt ich am 21. 11. 1978.

Derzeit leiste ich seit dem 5. Februar 79 meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr als Truppenarzt ab.

Meinen Dank möchte ich in erster Linie Herrn Prof. Dr. Jan-Dieter Murken, Leitender Oberarzt der Kinderpoliklinik der Universität München, für die Überlassung des Themas und Bereitstellung großzügiger Arbeitsmöglichkeiten erstatten.

Für die Übernahme der Mitberichterstattung danke ich Herrn Prof. Dr. H. Spiess.

Für ihre Hilfestellung und ihre zahlreichen Ratschläge möchte ich Frau Dr. Stengl-Rutkowski und Herrn Dr. Rodewald danken.

Die Erstellung der Routineuntersuchungen geschah in verschiedenen Labors der Universität München, allen damit Befassten sei herzlichster Dank ausgesprochen, insbesondere an Frau Renate Frankenberger.

Ein Teil meiner Arbeit wurde mit Mitteln aus der Dietrich-Vogt-Stiftung (gegründet von Heinrich Wesphal) unterstützt.

